

## Электрохимический синтез 5-алкокси-3-хлор-2(5H)-фуранонов

Латыпова Л.З.,\*<sup>a</sup> Курбангалиева А.Р.,<sup>a</sup> Янилкин В.В.,<sup>b</sup> Бердников Е.А.,<sup>a</sup> Чмутова Г.А.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Химический институт им. А.М. Бутлерова Казанского(Приволжского) федерального университета, ул. Кремлевская, 18, г. Казань. Факс: 843 233 7416; тел: 843 233 7462; E-mail: Liliya.Latypova@ksu.ru

<sup>b</sup> Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, ул. ак. Арбузова, 8, г. Казань. Факс: 843 273 2253; тел: 843 272 7573; E-mail: yanilkin@iopc.ru

Высокоселективным электрохимическим восстановлением на свинцовом электроде 5-алкоксипроизводных мукохлорной кислоты в ацетонитриле в присутствии уксусной кислоты в качестве донора протонов получены 5-алкокси-3-хлор-2(5H)-фураноны. Совместный анализ экспериментальных данных и квантово-химических расчетов структур возможных интермедиатов позволил считать наиболее вероятной схемой процессов  $EE_D$ -механизм, включающий тандемный перенос двух электронов с элиминирование хлорид-иона на стадии переноса второго электрона и протонирование.

### Введение

Производные 2(5H)-фуранона,  $\gamma$ -лактонный фрагмент которых входит в состав многих природных биологически активных веществ и синтетических лекарственных препаратов, обладают высоким химическим потенциалом и широко используются в синтезе новых O, N, S- и P-гетероциклов<sup>1-2</sup>. Проводимые нами исследования в области синтеза, изучения структуры и свойств серосодержащих производных химически и биологически активных гетероциклических соединений связаны с поиском хемо-, регио- и стереоселективных реакций тиолирования 5-гидрокси-3,4-дихлор-2(5H)-фуранона (мукохлорной кислоты **I**) и различных его производных. Ранее нами было показано, что селективное введение SR-заместителей в 4 и 5 положения лактонного цикла можно успешно проводить в условиях основного и кислотного катализа соответственно, тогда как тиолирование в 3 положение вызывает определенные трудности<sup>3-4</sup>.

Одним из подходов к направленному синтезу 3-алкил(арил)тиозамещенных 2(5H)-фуранонов может быть, по нашему мнению, тиолирование не 3,4-дихлор-2(5H)-фуранонов, а соответствующих 3-хлорпроизводных. В данной работе мы задались целью получить 3-хлор-5-алкокси-2(5H)-фураноны (**VI-X**, схема 1) путем селективного восстановления самой мукохлорной кислоты **I** и ее псевдоэфиров (**II-V**) электрохимическими методами, хорошо зарекомендовавшими себя в наших предшествовавших работах по изучению свойств этого класса соединений<sup>5</sup>. Наряду с экспериментальными методами циклической вольтамперометрии и препаративного электролиза мы использовали также теоретические методы квантовой химии для изучения структур нейтральных молекул и возможных интермедиатов, чтобы разобраться в механизмах процессов восстановления. Для получения полноты картины мы рассчитали также альтернативные структуры региоизомерных монохлорпроизводных с атомом хлора в положении 4, а также структуры продуктов

полного восстановления – 5-алкокси-2(5H)-фуранонов.

Атомы хлора, как известно<sup>6</sup>, склонны к анионоидному элиминированию, вследствие чего при восстановлении хлорорганических соединений, как правило, происходит перенос двух электронов на молекулу и расщепление связи C–Cl. При электрохимическом восстановлении галогенорганических соединений в протондонорной среде атом галогена чаще всего замещается на атом водорода. В этой связи априори с большой долей вероятности можно было прогнозировать двухэлектронное восстановительное расщепление связи C–Cl и в исследуемых соединениях **I-V** с образованием монохлорпроизводных. Поэтому при постановке задачи главным представлялось не столько получение доказательств индуцированного электронным переносом элиминирования хлорид-ионов, сколько исследование возможности и создание условий селективного элиминирования хлорид-ионов из положения 4 лактонного цикла.

### Результаты и обсуждение

Восстановительное расщепление связи углерод - галоген - это двухэлектронный процесс, протекающий в зависимости от природы галогена и соединения по различным механизмам:  $ECE^7$ ,  $E_D E^8$ ,  $EE_D^9$  и сопряженного элиминирования<sup>10</sup> ( $E$  – перенос электрона,  $C$  – химическая реакция элиминирования галогенид-аниона,  $E_D$  – диссоциативный перенос электрона). Наличие в молекуле сопряженных  $C=C$  и  $C=O$  связей, способных к делокализации избыточного электрона, а также циклическая природа соединения, затрудняющая процесс сопряженного элиминирования с образованием тройной связи, делают более предпочтительными  $ECE$  и  $EE_D$ -механизмы восстановления исследуемых соединений **I-V**. По  $ECE$ -механизму одноэлектронный перенос (стадия 1 на схеме 1) приводит

к образованию анион-радикала  $I-V^{1-}$ , элиминированию хлорид-иона (стадия 2) и

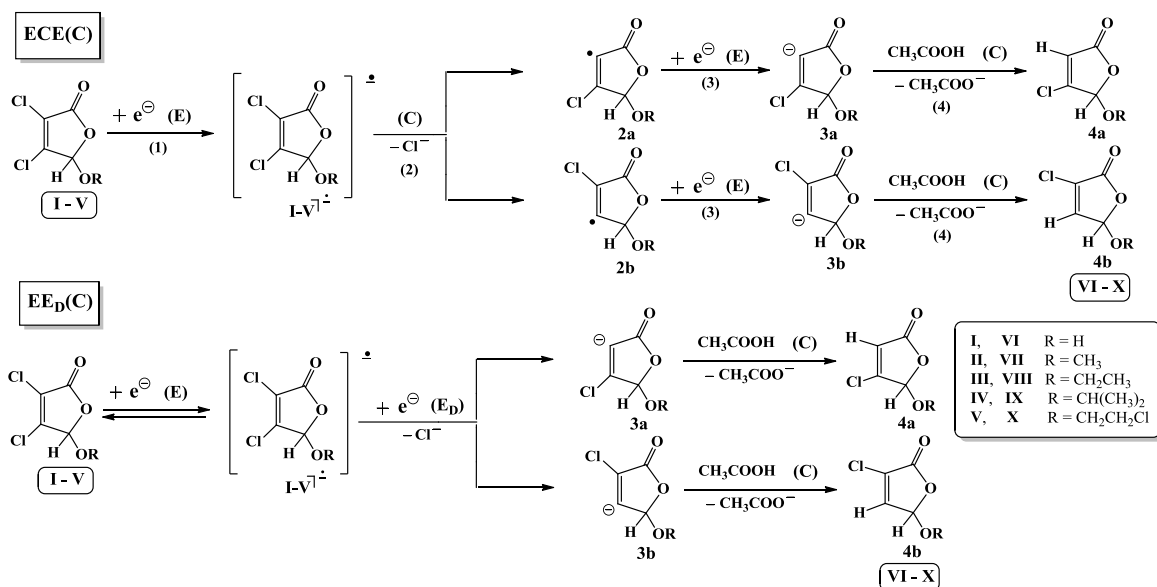


Схема 1. Предполагаемые схемы процесса электрохимического восстановления.

последующему переносу второго электрона на образующийся радикал (стадия 3). В результате ECE-процесса образуется хлорид-ион и карбанион, протонирование которого (стадия 4) и дает целевое монохлорпроизводное. По EED-механизму происходит тандемный перенос двух электронов с элиминированием хлорид-иона (стадия 5) на стадии переноса второго электрона, т.е. синхронизируются стадии 2 и 3. В случае 3,4-дихлорпроизводных 2(5Н)-фуранона **I-V** элиминирование хлорид-иона возможно из двух положений лактонного цикла у атомов углерода C<sup>3</sup> и C<sup>4</sup> с образованием радикалов **2a** или **2b** (схема 1). Поэтому мы теоретически оценивали предпочтительность возникновения региоизомерных интермедиатов на разных стадиях электрохимического восстановления соединений **I-V**,

гибридный метод B3LYP/6-31++G(d,p), ранее хорошо зарекомендовавший себя для расчета родственных гетероциклических соединений в газовой фазе и растворах<sup>11</sup>.

Результаты квантово-химического исследования фуранонов **I-V** и возможных интермедиатов и региоизомерных продуктов их восстановления в газовой фазе свидетельствуют о преимущественном образовании 3-хлорпроизводных **4b** при осуществлении процесса восстановления по ECE или EED механизмам. Расчеты также прогнозируют большую вероятность реализации EED механизма, который по сравнению с ECE механизмом, обеспечивает более высокую селективность процесса восстановления 3,4-дихлор-2(5Н)-фуранонов. Мы полагаем, что сольватация, оказывая сильное влияние

Табл. 1. Данные ЦВА по электрохимическому восстановлению соединений **I-V** ( $c = 3 \cdot 10^{-3}$  М) в среде MeCN/0.1 М Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>,  $\nu = 100$  мВ·с<sup>-1</sup>.

Субстрат	Материал электрода	Фоновый электролит	$E_p^{\text{red}}, \text{В}^a$	$i_p^{\text{red},1}, \text{мкА}$	$n^{\delta}$	$E_p^{\text{reox}}, \text{В}^a$
<b>I</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.50; -1.88; -2.21	115	1.4	-0.38; +1.05; +1.23
	Pb	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.51; -1.90; -2.15			
<b>II</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.92; -2.34	230	2.4	+0.88; +1.29
	Pb	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.91; -2.37	192	2.0	+0.83; +1.25
<b>III</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.88; -2.35			
	Pb	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.80; -2.41	192	2.0	
	Pb	Et <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.88; -2.14; -2.70			
<b>IV</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.94; -2.41	188	2.0	+0.90; +1.29
<b>V</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.89; -2.25	192	2.0	+0.83; +1.25
	Cu	Et <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.77; -2.00; -2.25	165	1.7	
<b>VII</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-2.07; -2.27	143	1.5	+0.93; +1.33
	Pb	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-1.91; -2.19			
<b>VIII</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-2.06; -2.30	108	1.1	+0.98; +1.21
<b>IX</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-2.07; -2.31	93	1.0	-
<b>X</b>	Cu	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-2.03; -2.21	168	1.7	+0.70; +1.10
	Pb	Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>	-2.00; -2.16			

<sup>a</sup> Потенциалы отн. Ag / 0.01 М AgNO<sub>3</sub> в MeCN; <sup>δ</sup> Число электронов, переносимых при потенциалах первого пика восстановления в расчете на молекулу

применя для квантово-химического моделирования на состояние и термодинамические характеристики

частиц, кинетику процессов, не отразится или слабо отразится на различиях региоизомеров. Поэтому результаты расчетов позволяли надеяться на получение 3-хлорпроизводных **4b** в качестве доминирующих продуктов и при электрохимическом восстановлении соединений **I-V** в растворах.

На циклических вольтамперограммах (ЦВА) мукохлорной кислоты **I**, снятых в среде MeCN/0.1M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> на стеклоуглеродном электроде, регистрируется три необратимых пика восстановления (табл. 1, рис. 1а). На обратной ветви ЦВА при обратной развертке потенциала со всех трех пиков восстановления отсутствует пик ре-окисления хлорид-ионов. Это говорит о том, что при всех трех ступенях восстановления мукохлорной кислоты элиминирования хлорид-ионов в заметной степени не происходит.

Электрохимическое поведение эфиров мукохлорной кислоты **II-V** сходно между собой, но существенно отличается от самой мукохлорной кислоты. На ЦВА фиксируется два необратимых пика восстановления, причем интенсивным является только первый пик, а второй пик выражен слабо (табл. 1, рис. 1б). Потенциал первого пика не зависит или слабо зависит от материала электрода (стеклоуглерод и свинец), что согласуется с ECE<sup>7</sup> или EEP<sup>8</sup> механизмами восстановления. Эта величина адекватно реагирует на изменение электронных свойств заместителя в 5-м положении: электроноакцепторные облегчают, а электронодонорные затрудняют восстановление. В целом же соединения **II-V** восстанавливаются существенно труднее мукохлорной кислоты **I** ( $\Delta E_p^{\text{red}} = 0.43 \pm 0.48$  В), хотя сродство к электрону этих соединений близко к сродству к электрону мукохлорной кислоты. На обратной ветви ЦВА-кривой для всех эфиров регистрируется интенсивный пик ре-окисления хлорид-ионов (рис. 1б).

Следует отметить также, что на кривой отсутствует пик восстановления монохлорпроизводного. Это может быть связано с тем, что в чистом ацетонитриле скорость протонирования карбанионов незначительная и для их получения необходимо дополнительно ввести в раствор доноры протона.

Анализируя характер ЦВА-кривых, снятых в присутствии различных доноров протона, мы

остановились на уксусной кислоте, которая восстанавливается труднее эфиров **II-V** и ожидаемых монохлорпроизводных **VII-X** и является одновременно хорошим протонодонором и слабым нуклеофилом. Изучение влияния концентрации вводимой уксусной кислоты на положение и интенсивность пиков восстановления позволило обнаружить наиболее оптимальное соотношение 5-алкоксипроизводного и кислоты, которое равно 1:4. При больших концентрациях кислоты на этот пик накладывается пик восстановления уксусной кислоты и поэтому оценка его высоты становится невозможной.

Облегчение процесса восстановления в присутствии кислоты обычно трактуется как участие кислоты в потенциалопределяющей стадии, т.е. в результате предшествующей или последующей протонизации субстрата. В этом случае потенциал восстановления монотонно сдвигается с изменением концентрации кислоты. При восстановлении **III** уксусная кислота облегчает процесс только при соотношениях 1:1 и 2:1, что связано с активацией поверхности электрода в присутствии кислоты, дальнейшее же увеличение концентрации кислоты не отражается на потенциалах. Данные факты свидетельствуют против реализации в этих условиях ECE-механизма восстановления, но не противоречат EEP-схеме процессов.

Подобрав необходимые условия, мы провели препаративный электролиз эфиров МХК. При использовании в качестве рабочего электрода – СУ ткани в реакционной смеси наблюдали продукт восстановления и исходное соединение приблизительно в соотношении 1:1. Замена СУ на свинец позволила полностью избавиться от исходного дихлорпроизводного и в указанных условиях получить соответствующие 3-хлорпроизводные **VII-X**. Продукты восстановления были выделены из реакционных смесей методом колоночной хроматографии, их строение доказано методами масс-спектрометрии электронного удара, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии.

Факт замещения атома хлора на атом водорода именно в 4 положении лактонного цикла доказан данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. В ЯМР <sup>1</sup>H спектре соединения **X** присутствует мультиплет метиленовых протонов в области 3.7 - 4.1 м.д., а

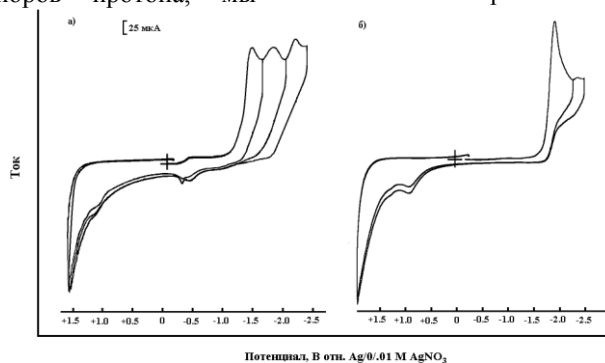


Рис. 1. ЦВА, снятые в среде MeCN/0.1 M Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> на СУ электроде,  $\nu = 200$  мВ·с<sup>-1</sup>:

а) мукохлорной кислоты **I** ( $c = 3 \cdot 10^{-3}$  М), б) фуранона **IV** ( $c = 3 \cdot 10^{-3}$  М)

также два дублета метиновых протонов у атомов углерода  $C^5$  и  $C^4$  в области 5.98 и 7.13 м.д., соответственно, с константой  $^3J_{HH} = 1.5$  Гц. Присутствие сигналов метиновых протонов в виде дублетов свидетельствует в пользу структуры **X**. Такая же картина наблюдается и в ЯМР  $^1H$  спектрах продуктов **VII-IX**. Спектры ЯМР  $^{13}C$ , зарегистрированные без подавления взаимодействия с протонами, подтверждают образование 3-монохлорпроизводных **VII – X**. Так в спектре ЯМР  $^{13}C$  соединения **X** атома углерода  $C^3$  представлен в виде синглета при 129.68 м.д., тогда как сигнал атома углерода  $C^4$  лактонного цикла - в виде дублета в области 141.50 м.д. с прямой константой спин-спинового взаимодействия  $^1J_{C(4)H} = 184.4$  Гц, что и подтверждает образование 3-хлор-2(5H)-фуранона **X**.

Восстановление мукохлорной кислоты **I** приводит к иным продуктам. При проведении препаративного восстановления при контролируемых потенциалах первого пика в присутствии муравьиной кислоты мы получили неидентифицируемую смесь продуктов, среди которых не было ни 3-монохлорпроизводного **VI**, ни соответствующего продукта полного восстановления.

Таким образом, мы показали возможность высокоселективного получения 3-монохлорпроизводных 2(5H)-фуранонового ряда электрохимическим восстановлением на свинцовом электроде 5-алкоксипроизводных **II–V** в ацетонитриле в присутствии уксусной кислоты в качестве донора протонов. Совокупность экспериментальных и теоретических данных свидетельствует в пользу  $EE_D$ -механизма протекания процесса электрохимического восстановления исследованных соединений (тандемный перенос двух электронов с элиминированием хлорид-иона на стадии переноса второго электрона и протонирование).

### Экспериментальная часть

Общая методика электрохимического восстановления 5-алкокси-3,4-дихлор-2(5H)-фуранонов.

Рабочий раствор объемом 30 мл готовили растворением в MeCN 0.6582 г (3.6 ммоль) эфира **II**, 0.3256 г (1.5 ммоль) фоновой соли  $Et_4NBF_4$  и 0.81 мл (14.4 ммоль) уксусной кислоты ( $\rho = 1.062$  г/мл). Электролиз вели на свинцовом электроде ( $S = 31.68$  см<sup>2</sup>) при токе  $I = 50$  мА в течение 4 часов 55 минут ( $Q = 884.6$  А·с). Для нейтрализации образующейся в ходе электролиза кислоты в анодное пространство вводили  $Et_4NOH$  (0.16 мл). После электролиза реакционную смесь упарили при пониженном давлении до полного удаления MeCN, полученный жидкий маслянистый остаток дважды экстрагировали этилацетатом из воды. Этилацетатный раствор упарили досуха. По данным ЯМР  $^1H$  спектроскопии полученный остаток содержит исключительно соединение **VII**, которое выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – ацетон–толуол, 1:8).

### Библиографический список

- 1 Rao Y.S. // *Chemical Reviews*. **1976**. V. 76. P. 625.
- 2 Bellina F., Rossi R. // *Current Organic Chemistry*. **2004**. V. 8. P. 1089.
- 3 Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Phosphorus, Sulfur, Silicon, and Related Elements*. **2007**. V. 182. P. 607.
- 4 Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A. // *Tetrahedron*. **2010**. V. 66. № 52. P. 9945.
- 5 Десяткова Н.Ф., Курбангалиева А.Р., Янилкин В.В., Чмутова Г.А. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. **2009**. Т. 5. С. 889.
- 6 Манн Ч., Барнес К. *Электрохимические реакции в неводных системах*. Москва: Химия, **1974**. 480 с.
- 7 Beland F.A., Farwell S.O., Gallis P.R. // *Journal of Electroanalytical Chemistry*. **1977**. V. 78. P. 145.
- 8 Andrieux C.P., Merz A., Saveant J.-M. // *Journal of the American Chemical Society*. **1985**. V. 107. P. 6097.
- 9 Янилкин В.В., Бердников Е.А., Бузыкин Б.И. // *Электрохимия*. **2000**. Т. 36. С. 144.
- 10 Бердников Е.А., Федоров С.Б., Каргин Ю.М. // *Журнал общей химии*. **1978**. Т. 48. С. 875.
- 11 Чмутова Г.А., Курбангалиева А.Р., Ведерников А.Н. // *Журнал общей химии*. **2001**. Т. 71. С. 833.